

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

DECLARATION

In my capacity as a translator for the English language duly registered, commissioned and sworn in by the President of the München I Regional Court (Landgericht München I), I hereby verify the following:

The attached English translation is a true and complete version of German application 198 38 547.1 presented to me in the German language.

München, April 19, 2001



URSULA SCHERZ

Translator for the English Language duly registered, commissioned and sworn in by the München I Regional Court



BEST AVAILABLE COPY

Platinum complex compounds, processes for the production thereof and their therapeutic use

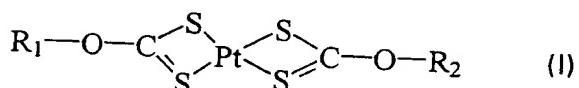
This invention relates to new platinum complexes, processes for the production thereof, pharmaceutical compositions containing these compounds and their use for immunomodulation, particularly for treating tumoral diseases, infectious diseases and for the immunosuppression.

At present, cancerous diseases are usually treated by drug therapy or radiotherapy before and/or after an operation. The drug therapy, i.e. the chemotherapy, uses compounds influencing the cancer growth in various ways. However, chemotherapy is often accompanied by serious side-effects unpleasant for patients, such as hair loss, nausea, vomiting, tiredness, damage of bone marrow and white blood cells. This applies particularly to the platinum compounds used so far, such as cisplatin or carbo-platinum. More or less serious secondary infections also frequently occur. In addition, not all of the tumor kinds respond to chemotherapy, e.g. renal cell carcinoma or tumors of the gastro-intestinal tract.

Thus, it is the object of the present invention to provide an effective drug for treating cancerous diseases. The drug shall be effective in little dosage, have as little toxic effect on healthy cells as possible and little side-effects. Moreover, the drug shall also be suitable for local chemotherapy and be administrable by way of out-patient treatment. Besides, the drug shall also lower the risk of a relapse. In addition, it shall be possible to store the drug without loss of action over a prolonged period of time.

It was found surprisingly that complexes of platinum and xanthogenate form stable compounds having an excellent anti-tumoral effect.

Therefore, the subject matter of the invention relates to new platinum complexes of general formula (I)



wherein R₁ and R₂ are each independently of each other a straight-chain or branched alkyl residue having 1 to 30 carbon atoms, a straight-chain or branched alkenyl residue having 2 to 30 carbon atoms, a monocyclic or polycyclic alkyl residue having 3 to 30 carbon atoms, a monocyclic or polycyclic alkenyl residue having 4 to 30 carbon atoms, or a monocyclic or polycyclic aromatic residue having 6 to 30 carbon atoms, these residues being optionally substituted by one or several substituents.

R₁ and R₂ may be the same or differ from each other.

R₁ and R₂ are preferably straight-chain C₁₋₁₄ alkyl residues or C₃₋₁₄ cycloalkyl residues. R₁ and R₂ preferably denote CH₃CH₂.

Any straight-chain or branched C₁₋₃₀ alkyl residue may be used. Examples thereof are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, n-butyl, n-hexyl-, 2-methylpentyl-, 2,3-dimethylbutyl-, n-heptyl, 2-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 3,3-dimethylpentyl, 3-ethylpentyl, n-octyl, 2,2-dimethylhexyl, 3,3-dimethylhexyl, 3-methyl-3-ethylpentyl groups. Because of their better solubility short alkyl chains, such as methyl, ethyl, propyl and isopropyl groups, are preferred.

Any straight-chain or branched C₂₋₃₀ alkenyl residue can be used. Examples thereof are vinyl, propenyl, isopropenyl,

allyl, 2-methylallyl, butenyl or isobutenyl, hexenyl or isohexenyl, heptenyl or isoheptenyl, octenyl, or isoctenyl groups. Vinyl, propenyl and isopropenyl groups are preferred.

The cycloalkyl residue having 3 to 30 carbon atoms may be any cycloalkyl residue. Examples thereof are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl or cyclodecyl groups. Cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl groups are preferred.

The cycloalkenyl residue having 4 to 30 carbon atoms may be any cycloalkenyl residue. Examples thereof are cyclobutenyl, cyclopentenyl or cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclononenyl or cyclodecenyl groups. Cyclobutenyl, cyclopentenyl or cyclohexenyl groups are preferred.

Examples of polycyclic alkyl residues and alkenyl residues, respectively, are norbornane, adamantane or benzvalene.

R₁ and R₂ may also be any monocyclic or polycyclic C6-30 aryl residues. Examples thereof are a carbocyclic, monocyclic residue, e.g. the phenyl group, a heterocyclic, monocyclic residue, e.g. the groups thienyl, furyl, pyranyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, oxazolyl, furazannyl, pyrrolinyl, imidazolinyl, pyrazolinyl, thiazolinyl, triazolyl, tetrazolyl, and the positional isomers of the heteroatom or heteroatoms which may comprise these groups, a residue consisting of carbocyclic anellated rings, e.g. the naphthyl group or the phenanthrenyl group, a residue consisting of anellated heterocyclic rings, e.g. benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, naphtho[2,3-b]thienyl, thianthrenyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalzinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinolinyl, pteridinyl, carbazolyl, β-carbolinyl, acridinyl, phenazinyl,

phenothiazinyl, phenoxazinyl, indolinyl, isoindolinyl, imidazopyridyl, imidazopyridimidinyl or also the anellated polycyclic systems consisting of heterocyclic monocycles as defined above, such as furo[2,3-b]pyrrole or thieno[2,3-b]furane, and particularly the phenyl, furyl groups, such as 2-furyl, imidazolyl, such as 2-imidazolyl, pyridyl, such as 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrimidinyl, such as pyridmid-2-yl, thiazolyl, such as thiazol-2-yl, thiazolinyl, such as thiazolin-2-yl, triazolyl, such as triazolyl-2-yl, tetrazolyl, such as tetrazol-2-yl, benzimidazolyl, such as benzimidazol-2-yl, benzothiazolyl, benzothiazol-2-yl, purinyl, such as purin-7-yl or quinolyl, such as 4-quinolyl.

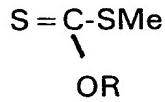
Preferably present substituents of the differing above-mentioned residues may be selected from the following group:

- halogen: fluorine, chlorine, bromine, iodine,
- amino, alkylamino, dimethylamino or ethylamino, dialkylamino, such as dimethylamino, diethylamino, methylethylamino, each of these dialkylamino residues being optionally present in oxide form,
- amino alkyl such as aminomethyl or aminoethyl,
- dialkylaminoalkyl, such as dimethylaminomethyl or dimethylaminoethyl,
- dialkylaminoalkyloxy, such as dimethylaminoethoxy,
- hydroxyl,
- free esterified carboxyl group, such as alkoxy carbonyl, e.g. methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl, or converted into a salt, e.g. by a sodium or potassium atom,
- alkyl having 1 to 8 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, optionally substituted by one or more halogen atom(s), e.g. by fluorine, such as trifluoromethyl,
- oxo, cyano, nitro, formyl,
- acyl, such as acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl,
- acyloxy, such as acetoxy or a residue of formula:
-O-CO-(CH₂)_nCO₂H, wherein n = 1 to 5,
- alkoxy, such as methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy,

- alkylthio, such as methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio,
- carbamoyl,
- alkenyl, such as vinyl, propenyl,
- alkynyl, such as ethynyl, propynyl, and
- aryl, such as phenyl, furyl, thienyl.

An alkyl residue, substituted by one or more halogen atom(s), such as trifluoromethyl, trifluorobutyl, pentafluoropropyl, pentafluorobutyl, pentafluoropentyl, heptafluorobutyl, or nonafluorobutyl group or 2-chloroethyl can be mentioned as examples of such substituted residues.

The invention also relates to a process for the production of the compounds of formula (I) which is characterized in that a ligand exchange reaction from a platinum complex, such as e.g. cis-chlorodiammineplatinum(II), is carried out with the corresponding xanthogenate in known manner. Thus, the invention relates to a process for the production of a compound of formula (I), which is characterized in that a compound of formula



wherein Me denotes an alkali or alkaline earth metal and R has the definition indicated for R₁ and R₂, is reacted with a platinum complex such as cis-dichlorodiammineplatinum(II) and the resulting new platinum complex is isolated.

The compounds according to the invention are suitable for treating various cancerous diseases, such as testicular tumors, ovarian carcinomas, bladder carcinomas, prostatic carcinomas, parvocellular and non-parvocellular bronchial carcinomas, carcinomas of the cephalic and cervical parts, carcinomas of the thoracic and abdominal regions, cervical

and endometrial carcinomas, sarcomas and melanomas as well as leukemias. The treatment of the parvocellular bronchial carcinoma is preferred. The treatment can also be carried out as a treatment associated with a radiotherapy or before and/or after an operation.

The compounds according to the invention are well tolerable. The L_{50} value is lower by a factor of 3 than that for the cis-platin known in tumor treatment. When a dosage having good antitumoral effects is used, no side-effects occur. Another advantage of the compounds according to the invention is that they have a broad activity spectrum against the most varying tumors and are particularly also effective against tumors which have resisted a treatment using platinum compounds (e.g. cisplatin) so far. Another advantage consists in that the effectiveness of the compounds according to the invention is greater in the slightly acidic pH value than in the alkaline one, since many tumor tissues have a rather acidic environment.

Since the compounds according to the invention also produce an immunosuppression, they are also suited for treating conditions in which immunosuppression is desired, such as e.g. against transplant rejection reactions or particularly in the case of autoimmune diseases. Examples of autoimmune diseases which can be treated with a drug according to the invention comprise e.g. diseases of the connective tissue and the joints, what is called collagen diseases, such as rheumatoid diseases; systemic lupus erythematosus; dermatosclerosis, Raynaud's disease, polymyositis; dermatomyositis; rheumatoid arthritis; P_cP (= chronic articular rheumatism, rheumatoid arthritis); Sjögren's disease, Wegener's granulomatosis, myopathies, such as myasthenia gravis, gastroenteropathies, such as chronic atrophic gastritis; celiac disease, Crohn's disease; ulcerative colitis, idiopathic chronic pancreatitis, liver diseases such as chronic-active autoimmune hepatitis; acute and chronic viral hepatitis, pulmonary diseases, such as sarcoidosis, cardiac diseases, such as viridans

endocarditis; myocarditis postcardiotomy syndrome; postmyocardial infarction syndrome, renal diseases, such as Goodpasture's syndrome; glomerulonephritis; interstitial nephritis, metabolic diseases and diseases of the endocrine glands such as diabetes mellitus I; Hashimoto thyroiditis, Basedow's disease, blood diseases, such as idiopathic thrombocytopenic purpura; ITP (= Werlhof's disease); autoimmune cytopenias; pernicious anemia, skin diseases such as discoid lupus erythematosus: DLE; pemphigus; herpes gestationis; dermatitis herpetiformis, ophthalmopathies, such as uveitis, iritis.

Furthermore, the compounds according to the invention are also suited for treating infectious diseases, e.g. all kinds of bacterial and viral infections. There is an effectiveness in the case of infections caused by gram-negative or gram-positive bacteria. In the case of gram-negative bacteria these are particularly spirochetes (e.g. borrelia, treponema, leptospira), aerobic rod-shaped bacteria and cocci (e.g. pseudomonas, pneumococci, xanthomonas, neisseria), facultatively anearobic rod-shaped bacteria (e.g. E. coli, salmonella, shigella, yersinia, klebsiella, enterobacter, streptobacillus), anaerobic rod-shaped bacteria and cocci as well as rickettsias. In the case of the gram-positive bacteria these are aerobic and facultatively anaerobic cocci (e.g. micrococcus, staphylococcus, streptococcus), endospore-forming rod-shaped bacteria and cocci (e.g. clostridium), anaerobic rod-shaped bacteria (e.g. listeria). In the case of viral infections those have to be mentioned which are caused by the following viruses: influenza, rhinovirus, poxvirus, herpesvirus, parvovirus, etc.

The compound according to the invention can be administered in various ways, e.g. orally, parenterally, cutaneously, subcutaneously intravenously intramuscularly, rectally or intratumorally. The intravenous or intratumoral administration is preferred, i.e. the administration in certain diseased organs or parts of the body. The compound

is administered to a patient who requires immunosuppressive treatment, a tumor therapy or another treatment for a disease falling under the indicative spectrum of the compound according to the invention over a period to be determined by a physician. The compound can be administered to both human beings and mammals.

The dosage of the compound according to the invention is determined by a physician by means of the patient-specific parameters, such as age, weight, sex, severity of the disease, etc. The dosage is preferably from 0.1 to 100 mg/kg body weight, more preferably 1 to 50 mg/kg body weight, and most preferably 5 to 20 mg/kg body weight.

In accordance with the kind of administration, the drug is formulated in a suitable way, e.g. in the form of simple or coated tablets, hard or soft gelatin capsules, powders for reconstitution prior to use, granular powders, suppositories, ovules, injectables, pomades, creams, gels, microspheres, implants, which are produced according to conventional galenic processes.

The compounds according to the invention can optionally be administered together with further active substances and with excipients common in pharmaceutical compositions, e.g. depending on the preparation to be produced talcum, gum arabic, lactose, starch, magnesium stearate, cocoa butter, aqueous and non-aqueous carriers, adipoids of animal or vegetable origin, paraffin derivatives, glycols (particularly polyethylene glycol), various plasticizers, dispersants or emulsifiers, preservatives.

Additives such as sodium chloride solution, ethanol, sorbitol, glycerol, olive oil, almond oil, propylene glycol or ethylene glycol can be used for the production of liquid preparations.

Infusions or injectable solutions are preferably produced. They comprise preferably aqueous solutions or suspensions,

it being possible to produce them prior to use, e.g. from lyophilized preparations containing the active substance as such or together with a carrier such as mannitol, lactose, glucose, albumin and the like. The ready-to-use solutions are sterilized and optionally mixed with adjuvants, e.g. preservatives, stabilizers, emulsifiers, solution aids, buffers and/or salts for controlling the osmotic pressure. Sterilization can be achieved by sterile filtration through filters having a small pore size, whereupon the composition can optionally be lyophilized. Small amounts of antibiotics can also be added so as to maintain sterility.

The invention also relates to pharmaceutical compositions which contain a therapeutically effective amount of the active ingredient (compound of formula (I) according to the invention) together with organic or inorganic solid or liquid pharmaceutically compatible carriers which are suited for the intended administration and which show no unfavorable interactions with the active ingredients.

The invention also relates to a process for the production of a pharmaceutical composition which is characterized by mixing the compound according to the invention with a pharmaceutically compatible carrier.

The drugs according to the invention may include particularly the compounds described in the experimental part and more particularly the compounds in which in above formula (I) R1 and/or R2, which may be equal or differ from each other, is a methyl, ethyl, propyl or isopropyl group.

The pharmaceutical compositions according to the invention comprise as active substance at least one active substance as defined above. Optionally further pharmaceutical active substances can be added to the composition, such as immunosuppressive agents, e.g. cyclosporine, rapamycin, 15-deoxyspergualine, OKT3, azathioprine; cytokines (e.g. TNF), interferon, etc. In addition, the composition according to the invention can additionally contain a steroid or further

cytostatic agents (e.g. cisplatin, methotrexate, aminopterin, dacarbazine, nitroso urea compounds, fluorouracil, bleomycin, daunomycin, daunorubicin, doxorubicin, mithramycin, mitomycin C, etc.).

The invention is further explained by the figure:

Fig. 1 tumor regression and growth, respectively, after the treatment of a parvocellular bronchial carcinoma with a compound according to the invention and control, respectively,

fig. 2 anti-tumoral effect of a compound according to the invention on a human colon carcinoma in naked mice,

fig. 3 pH value-dependent effectiveness of cytostatic agents.

The invention is explained in more detail by the below examples.

Example 1

A process for the production of diethylxanthogenate-platinum(II) complexes

1 mmole cis-dichlorodiammineplatinum(II) was dissolved in 600 ml distilled water and admixed with 10 mmoles potassium ethyl xanthogenate while stirring. Stirring is carried out at room temperature for six hours. The resulting precipitate is filtered off, washed three times with distilled water and dried in vacuo. After recrystallization from warm acetone, the product is obtained as yellow crystals having a purity of over 98 % in a yield of 68 %.

Example 2

The following pharmaceutical composition is produced:

Injectable suspensions of the following formulation were produced:

- compound of Example 1 1 g
- excipient (aqueous dispersion solution): benzyl alcohol, polyethylene glycol 900, carboxymethyl-cellulose (sodium salt), sodium chloride, water for an injectable for an ampoule of 1 ml

It is most preferred to add PEG up to a 5 % solution thus stabilizing the solution.

Example 3

Pharmacological examination with the compound according to Example 1 of the invention

- a) Anti-tumoral effect on a human parvocellular bronchial carcinoma in naked mice

Bronchial carcinoma cells (SCLC) were implanted under the skin of six-week-old Nu/Nu mice, strain NMRI (5x10⁶ cells in 0.1 ml common salt solution). The tumors had reached a size of about 8 mm after two weeks. Then, five animals each were treated intravenously with either 0.2 ml common salt solution/0.1 % BSA/1 % acetone (control group) or with 10 mg/kg compound according to Example 1 in common salt solution/1 % BSA/1 % acetone (treated group). The tumor growth was controlled daily. The values are shown in enclosed fig. 1.

It is clearly evident that the tumors of the mice treated with the compound according to the invention (treated group) decreased in size whereas tumor growth increased constantly in the mice of the control group.

- b) Anti-tumoral effect of a compound according to Example 1 of the invention on a human colon carcinoma in naked mice

Colon carcinoma cells (SW707) were implanted under the skin of 6-week-old Nu/Nu mice, strain NMRI (5×10^6 cells in common salt solution). After 10 days, when the tumors had reached a size of about 10 mm, six animals each were treated with either 0.2 ml common salt solution/1 % BSA/1 % acetone (control group), 7.5 mg/kg compound according to Example 1 in common salt solution/1 % BSA/1 % acetone intravenously (treated group I) or 10 mg/kg cisplatin intravenously (treated group II). The tumor growth was controlled daily and plotted in the diagram shown in fig. 2.

It can be inferred from fig. 2 that the tumor growth was slowed down in treated group I whereas in the control group and treated group II a constant tumor growth could be observed. It can be seen therefrom that the compounds according to the invention are by far superior to cisplatin and display an effectiveness also in tumors which did formerly not respond to platinum compounds (cisplatin). Therefore, the compounds according to the invention have a broader activity spectrum than cytostatic agents used so far.

Example 4

pH dependence of the effectiveness of cytostatic agents

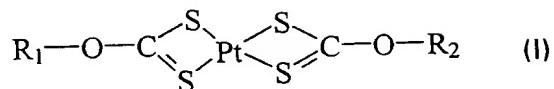
HeLa cells were seeded in Linbro plates (10^5) and, after 6 hours, incubated at varying concentrations of cisplatin and a compound according to Example 1 of the invention, respectively, in basal medium according to Eagle, which contained either 2.2 g (pH 7.4) or 0.85 g (pH 6.8) sodium bicarbonate and 10 % fetal calf serum, at 37°C in a 5 % CO₂ atmosphere for 24 hours. The number of live cells was

determined after vital staining using trypan blue in Neubauer's counting chamber. The result is shown in fig. 3.

The compound according to the invention surprisingly has an effective maximum in the slightly acidic range, whereas the conventional cytostatic agent cisplatin produces better effects in the alkaline range. Since tumor tissue often has a slightly acidic pH value, it is obvious that because of this property the compound according to the invention has a better effectiveness than conventional cytostatic agents.

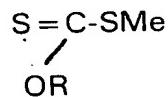
Claims

1. A compound of general formula (I)



wherein R_1 and R_2 are each independently of each other a straight-chain or branched alkyl residue having 1 to 30 carbon atoms, a straight-chain or branched alkenyl residue having 2 to 30 carbon atoms, a monocyclic or polycyclic alkyl residue having 3 to 30 carbon atoms, a monocyclic or polycyclic alkenyl residue having 4 to 30 carbon atoms, or a monocyclic or polycyclic aromatic residue having 6 to 30 carbon atoms, these residues being optionally substituted by one or several substituents.

- 2) The compound according to claim 1, wherein R_1 and R_2 are each a straight-chain C_{1-14} alkyl residue or a C_{3-14} cycloalkyl residue.
- 3) The compound according to claim 2, wherein R_1 and R_2 are each CH_3CH_2 .
- 4) The compound according to any one of claims 1 to 3, namely dimethylxanthogenate platinum(II) complex or diethylxanthogenate platinum(II) complex.
- 5) A process for the production of a compound of formula (I) according to claim 1, characterized by reacting a compound of the formula

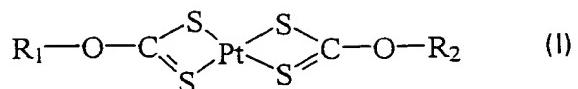


wherein Me represents an alkali or alkaline earth metal, and R comprises the definitions indicated for R₁ and R₂, with a platinum complex, particularly cis-dichlorodiamine platinum(II), at room temperature or temperatures slightly elevated as compared thereto and isolating the resulting new platinum complex.

- 6) Use of a compound according to any one of claims 1 to 4 for suppressing the immune response in a mammal, for treating a cancerous disease, an autoimmune disease or an infectious disease.
- 7) Use according to claim 6, wherein the cancerous disease is the parvicellular bronchial carcinoma.
- 8) A pharmaceutical composition, comprising a therapeutically active amount of at least one compound according to any one of claims 1 to 4 together with physiologically compatible excipients.
- 9) The composition according to claim 8, comprising additionally an immunosuppressive compound selected from the group consisting of cyclosporine, rapamycin, 15-deoxyspergualine, OKT3 and azathioprine.
- 10) The composition according to claim 8, comprising additionally cytokines, interferon or further cytostatic agents.
- 11) Use of a pharmaceutical composition for suppressing the immune response in a mammal, for treating a cancerous disease, an autoimmune disease or an infectious disease, comprising at least one therapeutically active amount of a compound according to any one of claims 1 to 4 together with physiologically compatible excipients.

Abstract of the Disclosure

The present invention relates to a new compound of general formula (I)



wherein R_1 and R_2 are each independently of each other a straight-chain or branched alkyl residue having 1 to 30 carbon atoms, a straight-chain or branched alkenyl residue having 2 to 30 carbon atoms, a monocyclic or polycyclic alkyl residue having 3 to 30 carbon atoms, a monocyclic or polycyclic alkenyl residue having 4 to 30 carbon atoms, or a monocyclic or polycyclic aromatic residue having 6 to 30 carbon atoms, these residues being optionally substituted by one or several substituents. Furthermore, this invention concerns a process for the production of these compounds, pharmaceutical compositions containing these compounds and their use for the immunosuppressive therapy and non-invasive tumor therapy.

SCLC

XPt treatment

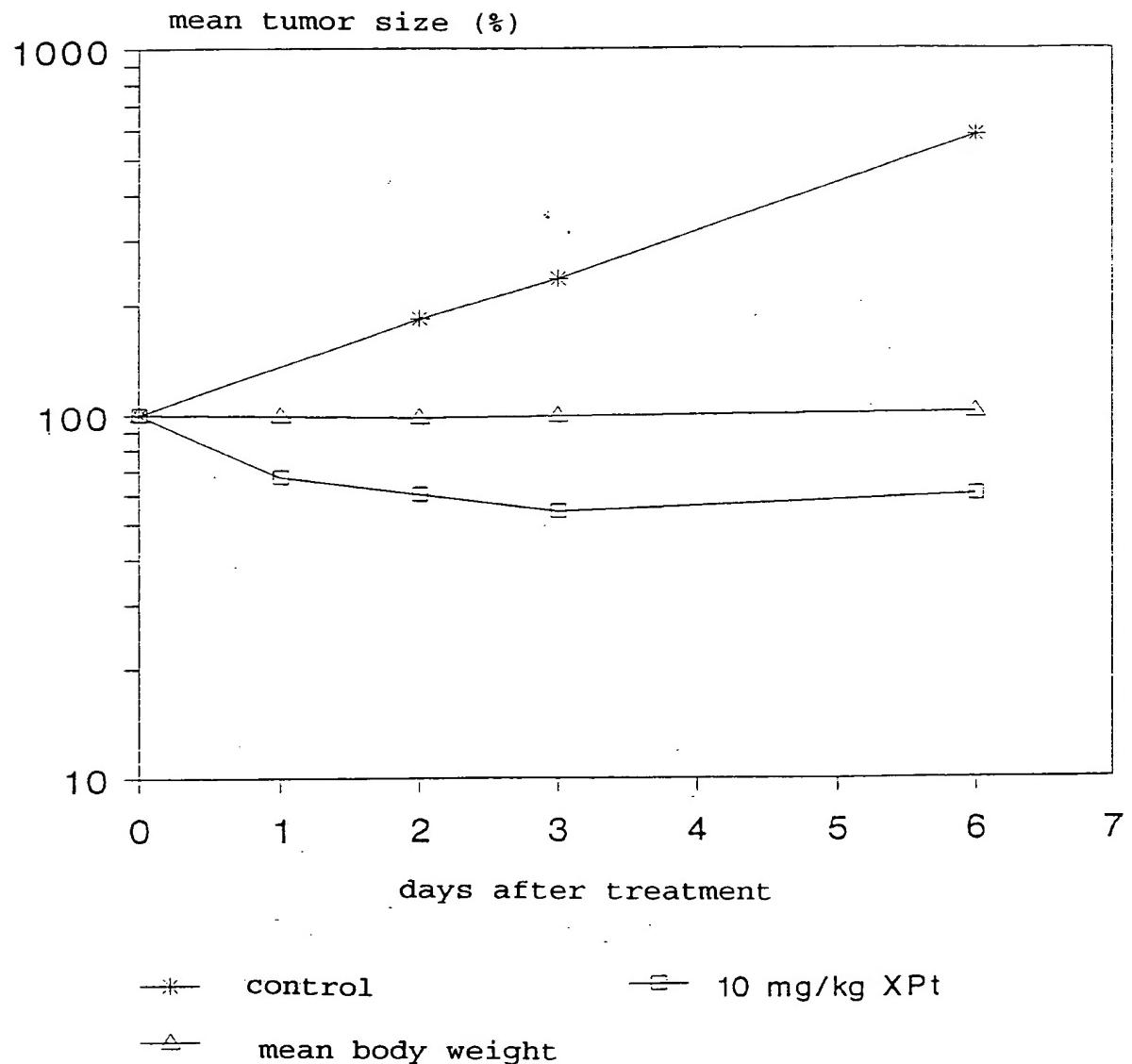


Fig. 1

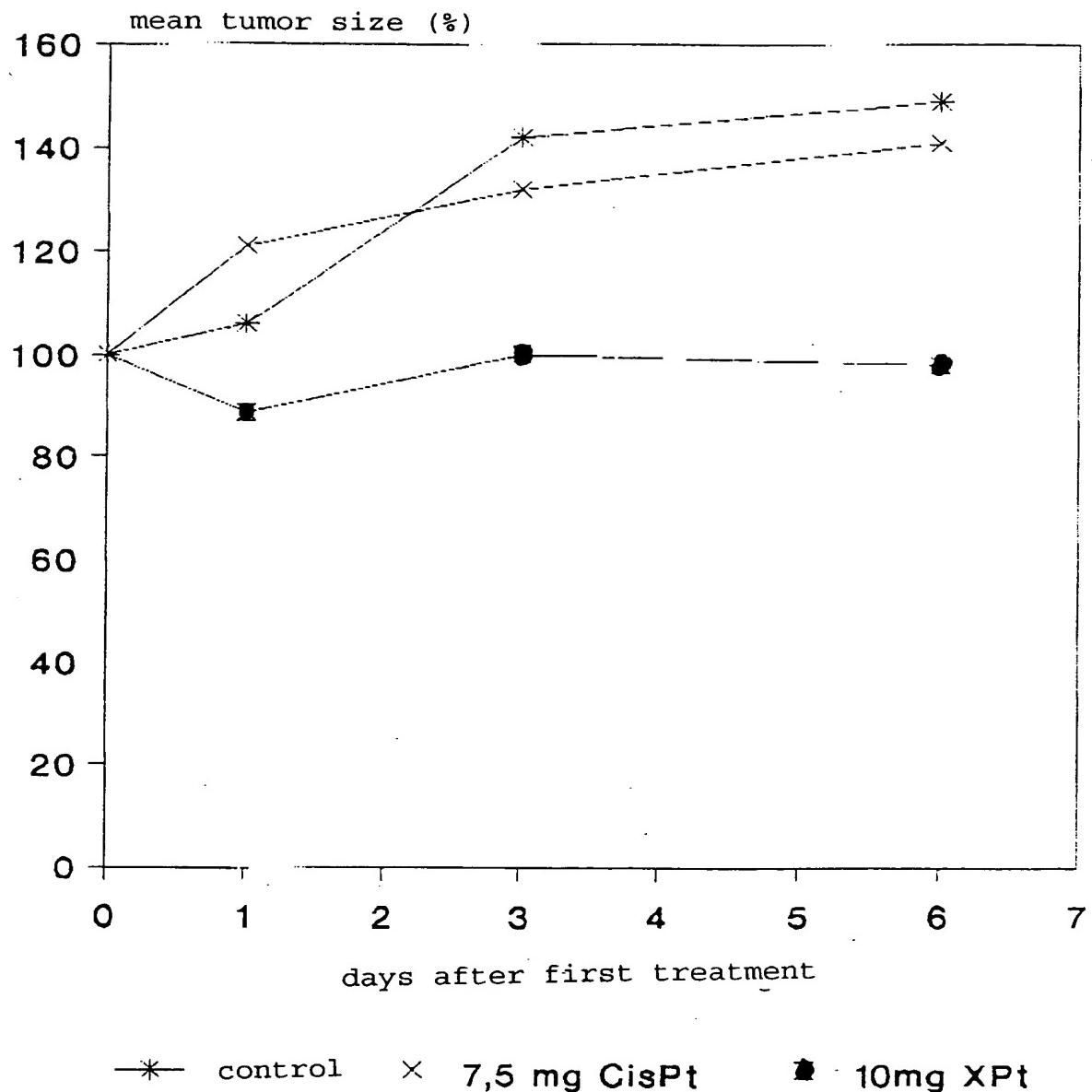
SW 707

Fig. 2

XPt/CisPt

pH dependence

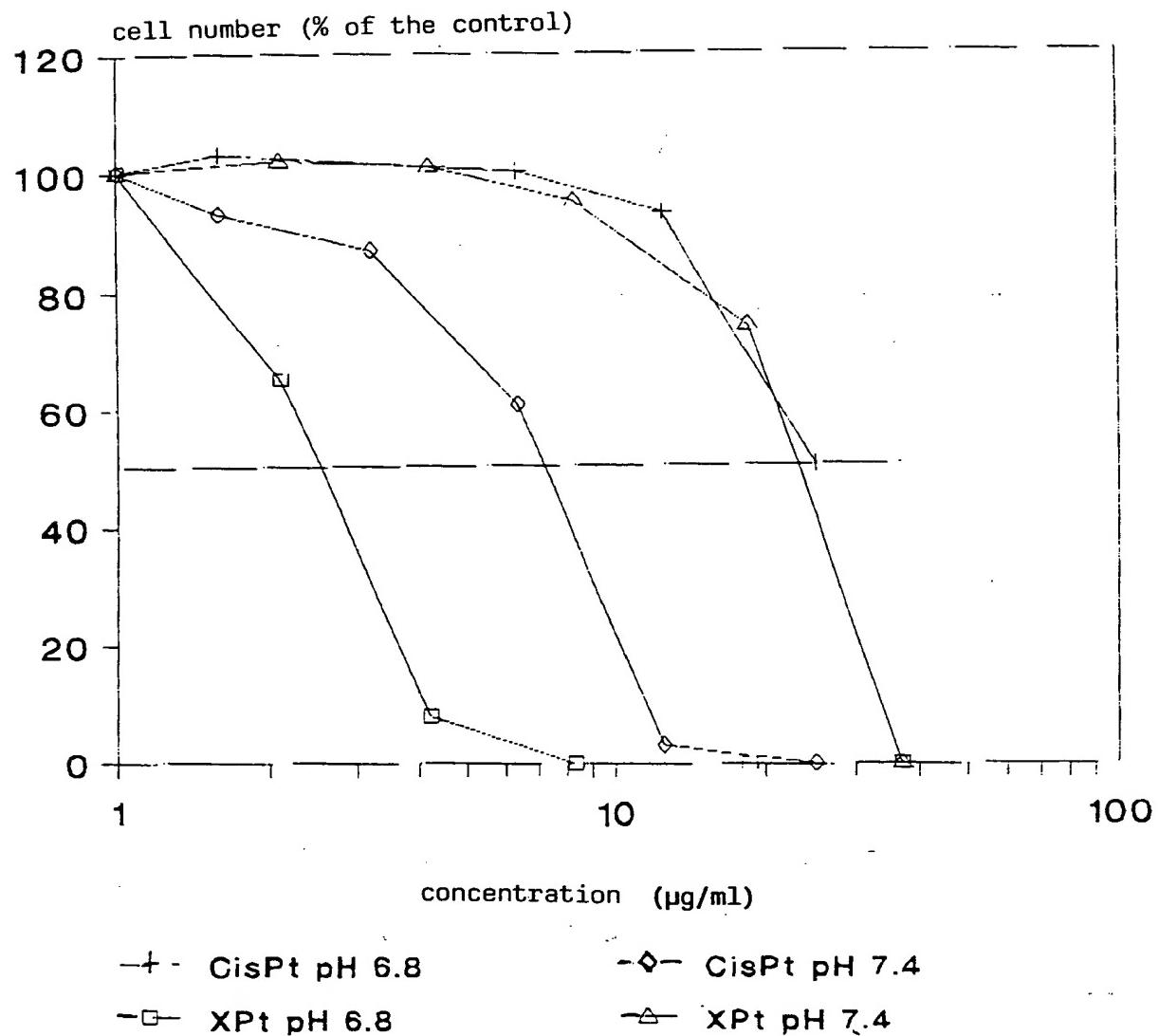


Fig. 3

Anmelder: Deutsches Krebsforschungszentrum
Unser Zeichen: K 2550 - hu / msl

Platinkomplexverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren therapeutische Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Platinkomplexe, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen, sowie deren Verwendung zur Immunmodulation, insbesondere zur Therapie von Tumorerkrankungen, Infektionserkrankungen und zur Immunsuppression.

Gegenwärtig werden Krebserkrankungen meist vor und/oder nach einer Operation mit einer medikamentösen Therapie oder Radiotherapie behandelt. Bei der medikamentösen Tumortherapie, der Chemotherapie, werden Verbindungen eingesetzt, bei denen das Krebswachstum auf verschiedene Weise beeinflußt wird. Bei der Chemotherapie kommt es aber oft zu schweren, für den Patienten unangenehmen Nebenwirkungen, wie z.B. Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schädigung des Knochenmarks und der weißen Blutkörperchen. Dies gilt insbesondere für die bisher eingesetzten Platinverbindungen, wie Cisplatin oder Carboplatin. Oft kommt es auch zu mehr oder weniger schweren Sekundärinfektionen. Ferner sprechen nicht alle Tumortypen auf eine Chemotherapie an, z.B. das Nierenzellkarzinom oder Tumore des Magen-Darm-Trakts.

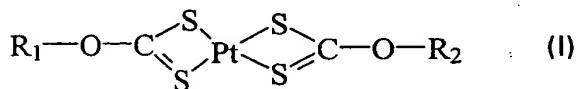
Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein wirksames Medikament zur Behandlung von Krebserkrankungen bereitzustellen. Das Medikament soll in geringer Dosierung wirksam sein, für gesunde Zellen möglichst wenig toxisch

- 2 -

sein und wenig Nebenwirkungen besitzen. Ferner soll sich das Medikament auch für die regionale Chemotherapie eignen und ambulant verabreicht werden können. Außerdem soll das Medikament auch das Rückfallrisiko senken. Ferner soll das Medikament ohne Wirkungsverlust längere Zeit gelagert werden können.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Komplexe aus Platin und Xanthogenat stabile Verbindungen mit einer ausgezeichneten antitumoralen Wirkung ergeben.

Gegenstand der Erfindung sind daher neue Platinkomplexe der allgemeinen Formel (I)



worin R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polyzyklischen Alkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, oder einen mono- oder polyzyklischen aromatischen Rest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Reste gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können.

R₁ und R₂ können gleich oder verschieden sein.

Bevorzugt sind R₁ und R₂ gerade C₁₋₁₄-Alkylreste oder C₃₋₁₄-Cycloalkylreste.

Besonders bevorzugt stehen R₁ und R₂ für CH₃CH₂.

Es kann jeder beliebige gerade oder verzweigte C₁₋₃₀-Alkylrest verwendet werden. Beispiele hierfür sind Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, n-Butyl-, n-Hexyl-, 2-Methylpentyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, n-Heptyl-, 2-Methylhexyl-, 2,2-Dimethylpentyl-, 3,3-Dimethylpentyl-, 3-Ethylpentyl-, n-Octyl-, 2,2-Dimethylhexyl-, 3,3-Dimethylhexyl-, 3-Methyl-3-ethylpentylgruppen. Bevorzugt sind wegen der besseren Löslichkeit kurze Alkylketten, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Isopropyl-.

Es kann jeder beliebige gerade oder verzweigte C₂₋₃₀-Alkenylrest verwendet werden. Beispiele hierfür sind Vinyl-, Propenyl-, Isopropenyl-, Allyl-, 2-Methylallyl-, Butenyl- oder Isobutenyl-, Hexenyl- oder Isohexenyl-, heptenyl- oder Isoheptenyl-, Octenyl- oder Isooctenylgruppen. Bevorzugt sind Vinyl-, Propenyl- und Isopropenyl-.

Der Cycloalkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen kann jeder beliebige Cycloalkylrest sein. Beispiele hierfür sind eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl- oder Cyclodecylgruppen. Bevorzugt sind Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexyl-.

Der Cycloalkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen kann jeder beliebige

Cycloalkenylrest sein. Beispiele hierfür sind eine Cyclobutenyl-, Cyclopentenyl- oder Cyclohexenyl-, Cycloheptenyl-, Cyclooctenyl-, Cyclononenyl- oder Cyclodecenylgruppen. Bevorzugt sind Cyclobutenyl-, Cyclopentenyl- oder Cyclohexenyl.

Beispiele für polyzyklische Alkyl- bzw. Alkenylreste umfassen Norbornan, Adamantan oder Benzvalen.

R₁ und R₂ können ferner beliebige mono- oder polycyclische C6-30- Arylreste sein. Beispiele hierfür sind ein carbocyclischer, monocyclischer Rest, beispielsweise die Phenylgruppe, ein heterocyclischer, monocyclischer Rest, beispielsweise die Gruppen Thienyl, Furyl, Pyranyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Furazannyl, Pyrrolinyl, Imidazolinyl, Pyrazolinyl, Thiazolinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, sowie die Positions-isomeren des oder der Heteroatome, die diese Gruppen umfassen können, ein Rest bestehend aus carbocyclischen kondensierten Ringen, beispielsweise die Naphthylgruppe oder die Phenanthrenylgruppe, ein Rest bestehend aus kondensierten heterocyclischen Ringen, beispielsweise Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzothiazolyl, Naphtho[2,3-b]thienyl, Thianthrenyl, Isobenzofuranyl, Chromenyl, Xanthenyl, Phenoxythiinyl, Indolizinyl, Isoindolyl, 3H-Indolyl, Indolyl, Indazolyl, Purinyl, Chinolizinyl, Isochinolyl, Chinolyl, Phthalzinyl, Naphthyridinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinoliny, Pteridinyl, Carbazolyl, β-Carbolinyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxyazinyl, Indolinyl, Isoindolinyl, Imidazopyridyl, Imidazopyridmidinyl oder auch die kondensierten polycyclischen Systeme bestehend aus heterocyclischen Monozyklen, wie beispielsweise vorstehend definiert, wie beispielsweise Furo[2,3-b]pyrrol oder Thie-

no[2,3-b]furan, und insbesondere die Phenyl-, Furylgruppen, wie 2-Furyl, Imidazolyl, wie 2-Imidazolyl, Pyridyl, wie 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrimidinyl, wie Pyridmid-2-yl, Thiazolyl, wie Thiazol-2-yl, Thiazolinyl, wie Thiazolin-2-yl, Triazolyl, wie Triazolyl-2-yl, Tetrazolyl, wie Tetrazol-2-yl, Benzimidazolyl, wie Benzimidazol-2-yl, Benzothiazolyl, Benzothiazol-2-yl, Purinyl, wie Purin-7-yl, oder Chinolyl, wie 4-Chinolyl.

Vorzugsweise vorhandene Substituenten der verschiedenen vorstehend angegebenen Reste können aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden:

- Halogen: Fluor, Chlor, Brom, Iod,
- Amino, Alkylamino, Dimethylamino oder Ethylamino, Dialkylamino, wie Dimethylamino, Diethylamino, Methylethylamino, wobei jeder dieser Dialkylaminorest gegebenenfalls in Oxidform vorliegt,
- Aminoalkyl, wie Aminomethyl oder Aminoethyl,
- Dialkylaminoalkyl, wie Dimethylaminomethyl oder -ethyl,
- Dialkylaminoalkyloxy, wie Dimethylaminoethoxy,
- Hydroxyl,
- freie, veresterte Carboxylgruppe, wie Alkoxycarbonyl, beispielsweise Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, oder in ein Salz, beispielsweise durch ein Natrium- oder Kaliumatom überführt,
- Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatom(e) substituiert, beispielsweise durch Fluor, wie Trifluormethyl,
- Oxo, Cyano, Nitro, Formyl,
- Acyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Benzoyl,

- Acyloxy, wie Acetoxy oder ein Rest der Formel:

-O-CO-(CH₂)_nCO₂H, worin n = 1 bis 5,

- Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy,

- Alkylthio, wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio,

- Carbamoyl,

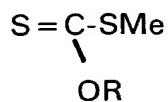
- Alkenyl, wie Vinyl, Propenyl,

- Alkinyl, wie Ethinyl, Propinyl und

- Aryl, wie Phenyl, Furyl, Thienyl.

Als Beispiele für derartige substituierte Reste können ein durch ein oder mehrere Halogenatom(e) substituierter Alkylrest, wie die Trifluormethyl-, Trifluorbutyl-, Pentafluorpropyl-, Pentafluorbutyl-, Pentafluorpentyl-, Heptafluorbutyl- oder Nonafluorbutylgruppe oder 2-Chlorethyl- genannt werden.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise eine Ligandenaustauschreaktion aus einem Platinkomplex, wie z.B. Cischlorodiamminplatin(II), mit dem entsprechenden Xanthogenat vornimmt. Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel



worin Me für ein Alkali- oder Erdalkalimetall steht, und R die für R₁ und R₂

angegebene Definition besitzt, mit einem Platinkomplex, wie cis-Dichloro-diamminplatin(II), umsetzt und den erhaltenen neuen Platinkomplex isoliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen, wie z.B. Hodentumore, Ovarial-, Blasen-, Prostatakarzinome, Klein- und nicht kleinzellige Bronchialkarzinome, Karzinome des Kopf- und des Halsbereichs, Karzinome des Thorax- und Abdomenbereichs, Zervix- und Endometriumkarzinome, Sarkome und Melanome sowie Leukämien. Bevorzugt ist die Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Die Therapie kann auch als Begleittherapie zu einer Radiotherapie oder vor bzw. nach einem chirurgischen Eingriff erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gut verträglich. Der L_{50} -Wert ist um den Faktor 3 niedriger als für das in der Tumortherapie bekannte cis-Platin. Bei einer Dosierung, die gute antitumorale Wirkungen hat, treten keine Nebenwirkungen auf. Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ist, daß sie ein breites Wirkspektrum gegen verschiedenste Tumoren haben und insbesondere auch gegen Tumoren wirken, die bisher einer Therapie mit Platinverbindungen (z.B. Cisplatin) widerstanden. Ein weiterer Vorteil ist, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine höhere Wirksamkeit im leicht sauren als im alkalischen pH-Wertbereich haben, da viele Tumorgewebe ein eher saures Milieu aufweisen.

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen auch eine Immunsuppression erzeugen, eignen sie sich auch zur Behandlung von Zuständen, bei denen eine

Immunsuppression erwünscht ist, wie z.B. gegen Transplantatabstoßungsreaktionen oder insbesondere bei Autoimmunerkrankungen. Beispiele für Autoimmunerkrankungen, die mit dem erfindungsgemäßen Medikament behandelt werden können, umfassen z.B. Erkrankungen des Bindegewebes und der Gelenke, sogenannte Kollagenosen wie z.B. Rheumatische Erkrankungen; systemischer Lupus erythematoses; Sklerodermie; Raynaud-Syndrom; Polymyositis; Dermatomyositis; rheumatoide Arthritis; Pcp (= primär chronische Polyarthritis, rheumatoide Arthritis); Sjögren-Syndrom; Wegenersche Granulomatose, Muskelerkrankungen wie z.B Myasthenia gravis, Magen-Darm-Erkrankungen wie z.B. Chronisch-atrophische Gastritis; Zöliakie, Morbus Crohn; Colitis ulcerosa; idiopathische chronische Pankreatitis, Lebererkrankungen, wie z.B. Chronisch-aktive Autoimmunhepatitis ; akute und chronische Virushepatitis, Lungenerkrankungen wie z.B. Sarkoidose, Herzerkrankungen wie z.B. Endocarditis lenta; Myocarditis; Postcardiotomie-Syndrom; Post-Myocard-Infarkt-Syndrom, Nierenerkrankungen wie z.B. Goodpasture-Syndrom; Glomerulonephritis; interstitielle Nephritis, Erkrankungen des Stoffwechsels und der Hormondrüsen wie z.B. Diabetes mellitus I; Hashimoto-Thyreoditis; Morbus Basedow, Bluterkrankungen wie z.B. Idiopathische thrombozytopenische Purpura; ITP (= Werlhof-Krankheit); Autoimmunzytopenien; Perniziöse Anämie, Hauterkrankungen wie z.B. Diskoider Lupus erythematoses: DLE; Pemphigus; Herpes gestationis; Dermatitis herpetiformis, Augenerkrankungen wie z.B. Uveitis, Iritis.

Ferner eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Behandlung von Infektionskrankheiten, z.B. alle Arten von bakteriellen und viralen

Infektionen. Es besteht eine Wirksamkeit bei Infektionen, die durch gramnegative oder -positiven Bakterien ausgelöst wurden. Bei den gramnegativen Bakterien sind dies insbesondere Spirochäten (z.B. Borrelia, Treponema, Leptospira), aerobe Stäbchen und Kokken (z.B. Pseudomonas, Pneumokokken, Xanthomonas, Neisseria), fakultativ anaerobe Stäbchen (z.B. E. coli, Salmonella, Shigella, Yersinia, Klebsiella, Enterobacter, Streptobacillus), anaerobe Stäbchen und Kokken sowie Rickettsien. Bei den grampositiven Bakterien sind dies aerobe und fakultativ anaerobe Kokken (z.B. Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus), Endosporen-bildende Stäbchen und Kokken (z.B. Clostridium), anaerobe Stäbchenbakterien (z.B. Listeria). Bei den viralen Infektionen sind solche zu nennen, die durch folgende Viren ausgelöst werden: Influenza, Rhinovirus, Pockenvirus, Herpesvirus, Parvovirus etc.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, z.B. oral, parenteral, kutan, subkutan, intravenös, intramuskulär, rektal oder intratumoral. Bevorzugt ist die intravenöse oder intratumorale Verabreichung, d.h. die Verabreichung in bestimmte erkrankte Organe oder Körperregionen. Die Verbindung wird einem Patienten, der eine immunsuppressive Therapie, eine Tumortherapie oder eine sonstige Therapie einer unter das Indikationsspektrum der erfindungsgemäßen Verbindung fallenden Krankheit bedarf, über einen vom Arzt zu bestimmenden Zeitraum verabreicht. Die Verbindung kann sowohl Menschen als auch Säugern verabreicht werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindung wird vom Arzt anhand der patientenspezifischen Parameter wie z.B. Alter, Gewicht, Geschlecht, Schwere

- 10 -

der Erkrankung, etc. bestimmt. Bevorzugt beträgt die Dosierung zwischen 0,1 - 100 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 1-50 mg/kg Körpergewicht und ganz bevorzugt 5-20 mg/kg Körpergewicht.

Entsprechend der Art der Verabreichung wird das Medikament in geeigneter Weise formuliert, z.B. in Form von einfachen oder dragierten Tabletten, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Pulver zur Rekonstitution vor Gebrauch, Granulaten, Suppositorien, Ovula, Injektionspräparaten, Pomaden, Cremes, Gels, Mikrosphären, Implantaten, die nach üblichen galenischen Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können gegebenenfalls zusammen mit weiteren Wirkstoffen und mit in pharmazeutischen Zusammensetzungen üblichen Exzipientien formuliert werden, z.B. je nach herzustellendem Präparat Talk, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Kakaobutter, wäßrige und nichtwäßrige Träger, Fettkörper mit tierischem oder pflanzlichem Ursprung, Paraffinderivate, Glykole (insbesondere Polyethylenglykol), verschiedene Weichmacher, Dispergiermittel oder Emulgatoren, Konservierungsstoffe.

Zur Herstellung flüssiger Präparate können Additive wie Natriumchloridlösung, Ethanol, Sorbit, Glycerin, Olivenöl, Mandelöl, Propylenglycol oder Ethylenglycol verwendet werden.

Bevorzugt werden Infusions- oder Injektionslösungen hergestellt. Diese sind bevorzugt wäßrige Lösungen oder Suspensionen, wobei es möglich ist, diese vor

Gebrauch herzustellen, beispielsweise aus lyophilisierten Präparaten, die den Wirkstoff alleine oder zusammen mit einem Träger, wie Mannit, Lactose, Glucose, Albumin und dergleichen, enthalten. Die gebrauchsfertigen Lösungen werden sterilisiert und gegebenenfalls mit Hilfsmitteln vermischt, beispielsweise mit Konservierungsstoffen, Stabilisatoren, Emulgatoren, Lösungsvermittlern, Puffern und/oder Salzen zur Regulierung des osmotischen Drucks. Die Sterilisierung kann durch Sterilfiltration durch Filter mit einer kleinen Porengröße erzielt werden, wonach die Zusammensetzung gegebenenfalls lyophilisiert werden kann. Geringe Mengen an Antibiotika können auch zugesetzt werden, um die Beibehaltung der Sterilität zu unterstützen.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine therapeutisch wirksame Menge des aktiven Inhaltsstoffs (erfindungsgemäß Verbindung der Formel (I)) zusammen mit organischen oder anorganischen festen oder flüssigen pharmazeutisch verträglichen Trägern, die für die beabsichtigte Verabreichung geeignet sind, und die mit den aktiven Inhaltsstoffen nicht nachteilig wechselwirken, enthalten.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Produktion einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die erfindungsgemäß Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger vermischt wird.

Unter den erfindungsgemäßen Medikamenten können insbesondere die im experimentellen Teil beschriebenen Verbindungen und ganz besonders die Verbindungen, bei denen in der obigen Formel (I) R1 und/oder R2, die gleich oder

verschieden sein können, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isoproylgruppe ist, genannt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen als Wirkstoff mindestens einen wie vorstehend definierten Wirkstoff. Gegebenenfalls können noch weitere pharmazeutische Wirkstoffe in die Zusammensetzung aufgenommen werden, wie z.B. Immunsuppressiva, z.B. Cyclosporin, Rapamycin, 15-Desoxyspergualin, OKT3, Azathioprin; Zytokine (z.B. TNF), Interferon etc. Ferner kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung zusätzlich ein Steroid oder weitere Zytostatika (z.B. Cisplatin, Methotrexat, Aminopterin, Dacarbazin, Nitrosoharnstoffverbindungen, Fluoruracil, Bleomycin, Daunomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Mithramycin, Mitomycin C, etc.) enthalten.

Die Erfindung wird weiter anhand der Figur erläutert:

Fig. 1: Tumorregression bzw. Wachstum nach Behandlung eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bzw. Kontrolle

Fig. 2: Antitumorale Wirkung einer erfindungsgemäßen Verbindung auf ein menschliches Kolonkarzinom in der Nacktmaus

Fig. 3: pH-Wert abhängige Wirksamkeit von Zytostatika

Die Erfindung wird anhand der nachstehenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Verfahren zur Herstellung von Diethylxanthogenat-platin(II)-Komplexen

1 mmol cis-Dichlorodiamminplatin(II) wurde in 600 ml destilliertem Wasser gelöst und unter Rühren mit 10 mmol Kaliummethylxanthogenat versetzt. Es wird bei Raumtemperatur sechs Stunden lang gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, dreimal mit destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Nach Umkristallisation aus warmem Aceton wird das Produkt als gelbe Kristalle mit einer Reinheit von mehr als 98% in einer Ausbeute von 68% erhalten.

Beispiel 2

Es wird die folgende pharmazeutische Zusammensetzung hergestellt:

Es wurden Injektionssuspensionen der folgenden Formulierung hergestellt:

- Verbindung von Beispiel 1 1 g
- Exzipiens (wässrige Dispersionslösung): Benzyl-alkohol, Polyethylenglykol 900, Carboxymethylcellulose (Natriumsalz), Natriumchlorid, Wasser für ein Injektionspräparat für eine Ampulle zu 1 ml

Am bevorzugtesten ist PEG bis auf eine 5%ige Lösung zuzugeben und die Lösung damit zu stabilisieren.

Beispiel 3

Pharmakologische Untersuchung mit der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß

Beispiel 1

- a) Antitumorale Wirkung auf ein menschliches kleinzelliges Bronchialkarzinom in der Nacktmaus

Bronchialkarzinomzellen (SCLC) wurden sechs Wochen alten Nu/Nu-Mäusen, Stamm NMRI (5x10⁶ Zellen in 0,1 ml Kochsalzlösung) unter die Haut implantiert. Nach zwei Wochen hatten die Tumore eine Größe von etwa 8 mm erreicht. Dann wurden je fünf Tiere entweder mit 0,2 ml Kochsalzlösung/0,1%BSA/1% Aceton (Kontrollgruppe) oder mit 10 mg/kg Verbindung gemäß Beispiel 1 in Kochsalzlösung/1%BSA/1% Aceton (Behandlungsgruppe) i.v. behandelt. Das Tumorwachstum wurde täglich kontrolliert. Die Werte sind in der beigefügten Figur 1 dargestellt.

Man sieht deutlich, daß bei den mit der erfindungsgemäßen Verbindung behandelten Mäusen (Behandlungsgruppe) die Tumorgröße abnahm, während in den Mäusen der Kontrollgruppe das Tumorwachstum stetig stieg.

- 15 -

- b) Antitumorale Wirkung einer erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Beispiel 1 auf ein menschliches Kolonkarzinom in der Nacktmaus

Kolonkarzinonzellen (SW707) wurden 6 Wochen alten Nu/Nu-Mäusen, Stamm NMRI (5×10^6 Zellen in Kochsalzlösung) unter die Haut implantiert. Nach 10 Tagen als die Tumoren eine Größe von ca. 10 mm erreicht hatten, wurden je sechs Tiere entweder mit 0,2 ml Kochsalzlösung/1% BSA/1% Aceton (Kontrollgruppe), mit 7,5 mg/kg Verbindung gemäß Beispiel 1 in Kochsalzlösung/1% BSA/1% Aceton i.v. (Behandlungsgruppe I) oder mit 10 mg/kg Cisplatin i.v. (Behandlungsgruppe II) behandelt. Das Tumorwachstum wurde täglich kontrolliert und in die in Fig. 2 gezeigte Graphik eingetragen.

Fig. 2 kann man entnehmen, daß das Tumorwachstum in der Behandlungsgruppe I gebremst wurde, während in der Kontrollgruppe und der Behandlungsgruppe II ein stetiges Tumorwachstum zu beobachten war. Daraus kann man sehen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Cisplatin weit überlegen sind und auch bei Tumoren eine Wirksamkeit entfalten, die bisher auf Platinverbindungen (Cisplatin) nicht ansprachen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben deshalb ein gegenüber bisherigen Zytostatika verbreiteres Wirkspektrum.

Beispiel 4

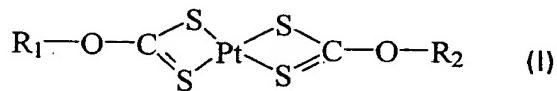
pH-Abhängigkeit der Wirksamkeit von Zytostatika

Hela-Zellen wurden in Linbro-Platten ausgesät (10^5) und nach 6 Std. mit unterschiedlichen Konzentrationen von Cisplatin bzw. einer erfindungsgemäßen Verbindung gemäß Beispiel 1 in Basalmedium nach Eagle, das entweder 2,2 g (pH 7,4) oder 0,85 g (pH 6,8) Natriumbicarbonat und 10% fötales Kälberserum enthielt, für 24 Stunden bei 37°C in einer 5% CO_2 -Atmosphäre inkubiert. Die Zahl der lebenden Zellen wurden nach Vitalfärbung mit Trypanblau in der Neubauer-Zählkammer bestimmt. Das Ergebnis ist in Fig. 3 zu sehen.

Uberraschenderweise hat die erfindungsgemäße Verbindung ein Wirkmaximum im leicht sauren Bereich, während das herkömmliche Zytostatikum Cisplatin im alkalischen Bereich besser wirkt. Da Tumorgewebe oft einen leicht sauren pH-Wert aufweist, ist klar, daß die erfindungsgemäße Verbindung durch diese Eigenschaft eine höhere Wirksamkeit aufweist als herkömmliche Zytostatika.

PATENTANSPRÜCHE

- 1) Verbindung der allgemeinen Formel (I)

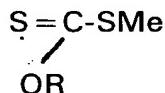


worin R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polzyklischen Alkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polzyklischen Alkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, oder einen mono- oder polzyklischen aromatischen Rest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Reste gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können.

- 2) Verbindung nach Anspruch 1, worin R_1 und R_2 jeweils für einen geraden C_{1-14} -Alkylrest oder einen C_{3-14} -Cycloalkylrest stehen.
- 3) Verbindung nach Anspruch 2, worin R_1 und R_2 jeweils für CH_3CH_2 stehen.
- 4) Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, nämlich

Dimethylxanthogenat-platin (II)-Komplex oder Diethylxanthogenat-platin (II)-Komplex.

- 5) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



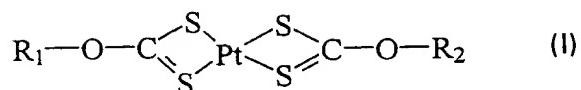
worin Me für ein Alkali- oder Erdalkalimetall steht, und R die für R₁ und R₂ angegebene Definition besitzt, mit einem Platinkomplex, insbesonder cis-Dichlorodiamminplatin(II) bei Raumtemperatur oder dazu leicht erhöhten Temperaturen umsetzt und den erhaltenen neuen Platinkomplex isoliert.

- 6) Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-4 zur Unterdrückung der Immunantwort in einem Säuger, zur Behandlung einer Krebserkrankung, einer Autoimmunerkrankung oder einer Infektionserkrankung.
- 7) Verwendung nach Anspruch 6, wobei die Krebserkrankung das kleinzellige Bronchialkarzinom ist.
- 8) Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit physiologisch verträglichen

- Exzipientien.
- 9) Zusammensetzung nach Anspruch 8, umfassend zusätzlich eine immunsuppressive Verbindung ausgewählt aus Cyclosporin, Rapamycin, 15-Desoxyspergualin, OKT3 und Azathioprin.
- 10) Zusammensetzung nach Anspruch 8, umfassend zusätzlich Zytokine, Interferon oder weitere Zytostatika.
- 11) Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Unterdrückung der Immunantwort in einem Säuger, zur Behandlung einer Krebserkrankung, einer Autoimmunerkrankung oder einer Infektionserkrankung, umfassend mindestens eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zusammen mit physiologisch verträglichen Exzipientien.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue Verbindung der allgemeinen Formel (I)



worin R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen geraden oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polycyclischen Alkylrest mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen, einen mono- oder polycyclischen Alkenylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, oder einen mono- oder polycyclischen aromatischen Rest mit 6 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei diese Reste gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein können. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen, sowie deren Verwendung zur immunsuppressiven Therapie und zur nicht-invasiven Tumortherapie.

SCLC

XPt-Behandlung

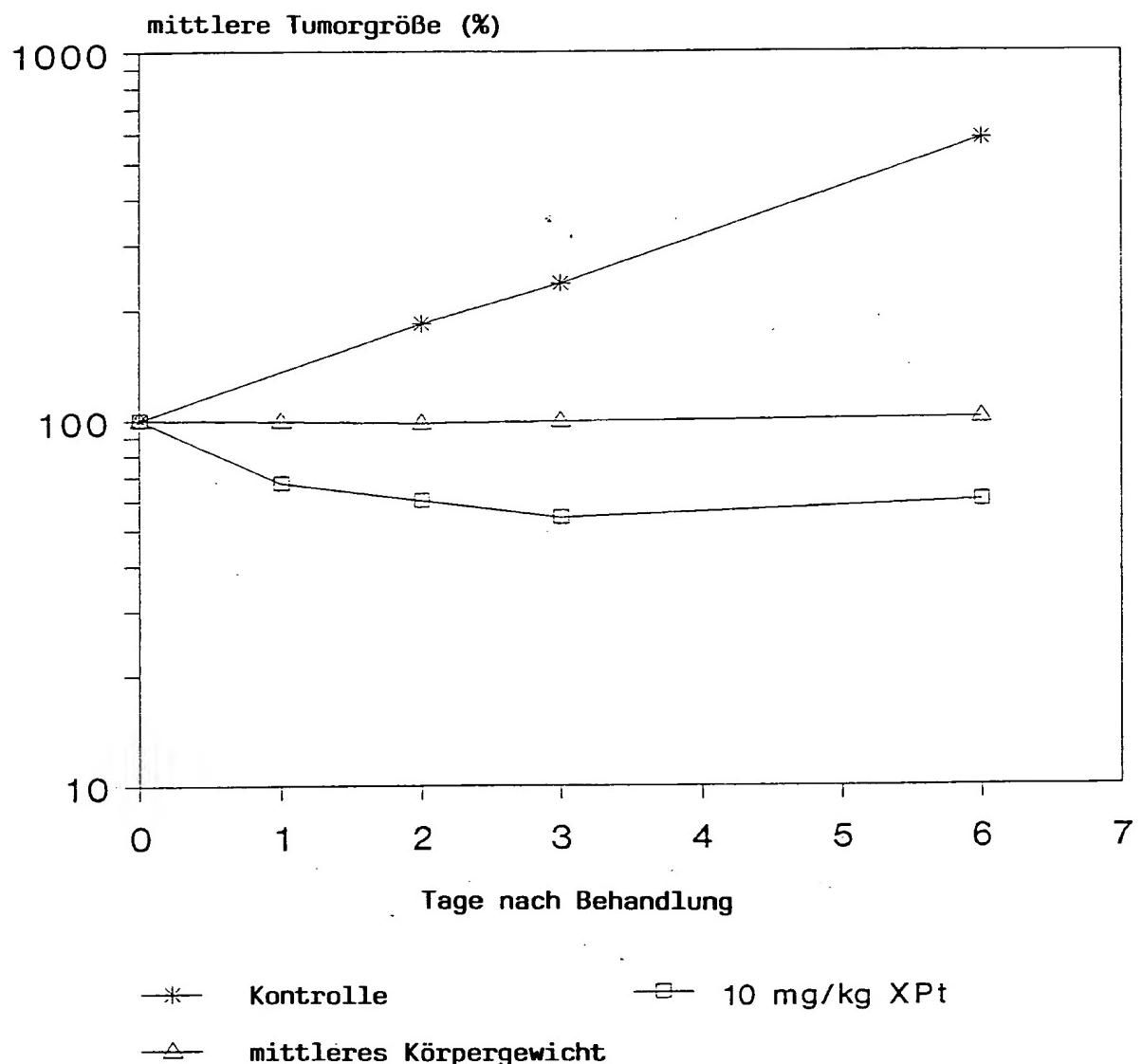


Fig. 1

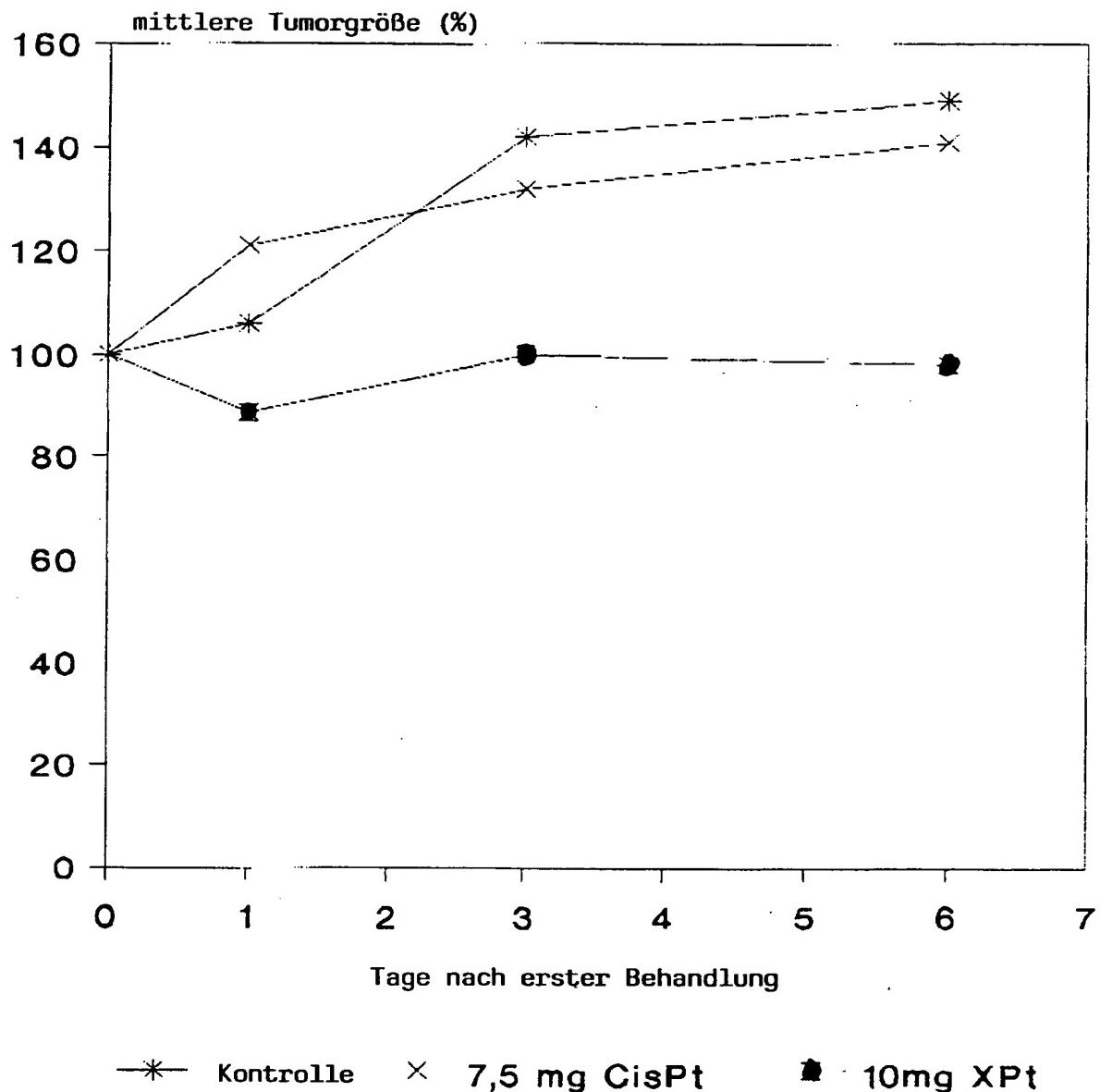
SW 707

Fig. 2

XPt/CisPt

pH-Abhängigkeit

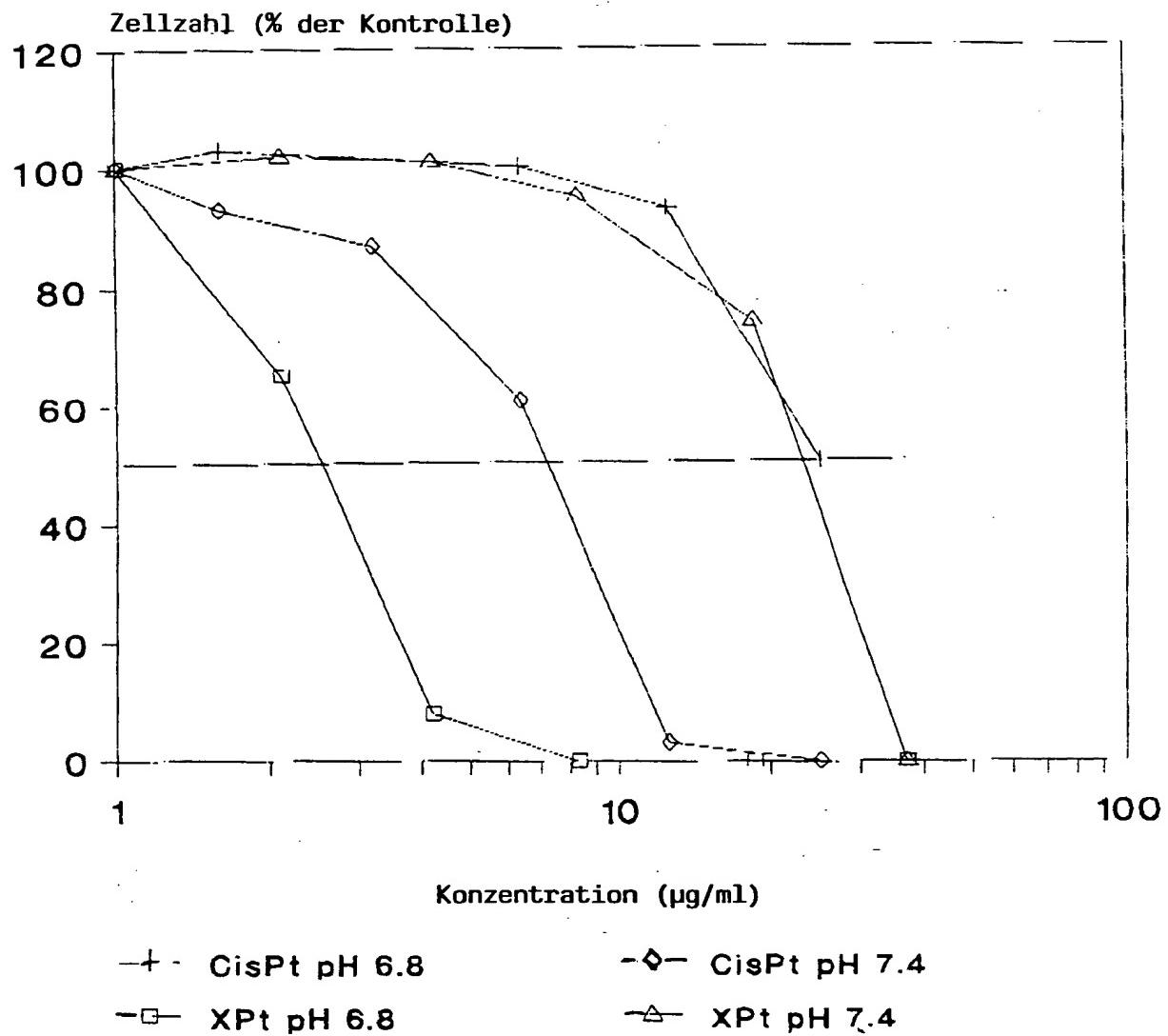


Fig. 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.